

# Izotretinoina doustna w leczeniu różnych odmian klinicznych trądziku pospolitego

Andrzej Kaszuba,  
Katarzyna Kisiel,  
Sebastian Uczniak

Klinika Dermatologii,  
Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

## STRESZCZENIE

Retinoidy to grupa syntetycznych i naturalnych substancji posiadających aktywność witaminy A. Isotretinoina, acytretina i etretinat różnią się pod względem farmakokinetyki, toksyczności, jak i zastosowania klinicznego. Isotretinoina doustna od około 30 lat pozostaje metodą referencyjną w leczeniu objawów trądziku pospolitego. Daje szybkie i długoterminowe korzyści kliniczne, wpływając na wszystkie najważniejsze elementy patogenetyczne trądziku. Powoduje zmniejszenie wydzielania łoju, obniża liczbę *Propionibacterium acnes* na skórze, zmieniając miejscowe środowisko rozwoju bakterii i hamuje napływ komórek zapalnych. Wykazuje również działanie przeciwzaskórnikowe, normalizując procesy rogowacenia wewnątrzprzewodowego.

Nelson i wsp. udowodnili, iż isotretinoina hamuje cykl życiowy komórki w fazie G1/S i indukuje apoptozę w sebocytach typu SEB-1, przyczyniając się do zmniejszenia wydzielania łoju oraz do ustępowania objawów trądziku. Ostatnio opisano również patogenną rolę *P. acnes*, metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP, *matrix metalloproteinases*) i receptorów *Toll Like* (TLRs) w fazie zapalnej trądziku. Papakonstantinou i wsp. udowodnili natomiast, iż doustna isotretinoina prowadzi do redukcji MMP-9 i MMP-13, dzięki czemu może przyczyniać się do poprawy zmian trądzikowych i hamować bliznowacenie.

Doustna isotretinoina jest leczeniem z wyboru w ciężkich postaciach trądziku (postać guzkowo-torbielowata, trądzik ropowiczy, trądzik skupiony, trądzik piorunujący). Aktualne rozszerzone wskazania zalecają stosowanie leku także w postaciach średnio ciężkich, niereagujących na terapię konwencjonalną lub cechujących się nawrotami po prawidłowo przeprowadzonym leczeniu konwencjonalnym, w postaciach z nasilonym łojustokiem lub wykazujących tendencję do bliznowacenia. Isotretinoina jest stosowana również w leczeniu innych dermatoz, m.in. trądziku różowatego lub łuszczycy.

Dawka dzienna doustnej isotretinoiny w leczeniu trądziku waha się w przedziale 0,5–1,0 mg/kg/24 godz. Za optymalną dawkę kumulacyjną, zapewniającą długotrwałe korzystne efekty, uznaje się 120–150 mg/kg. Długoterminową skuteczność wyleczeń ocenia się na 70–89%. Czynniki zwiększające ryzyko nawrotu to: nasilony łojustok i duża licz-

## Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Kaszuba  
Klinika Dermatologii,  
Dermatologii Dziecięcej  
i Onkologicznej UM w Łodzi  
ul. Kniaźewicza 1/5  
91–347 Łódź  
e-mail: andrzej.kaszuba@umed.lodz.pl

ba zmian zapalnych pod koniec leczenia, zmiany pojawiające się przed okresem dojrzewania, występowanie zmian na tułowie oraz obciążony wywiad rodzinny w kierunku trądziku. W trakcie leczenia izotretinoiną mogą wystąpić miejscowe działania niepożądane, odchylenia w badaniach laboratoryjnych i dolegliwości ze strony różnych narządów. Zazwyczaj mają one charakter przejściowy i ustępują po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu kuracji. Najczęściej spotykanymi działaniami niepożądanymi są objawy skórno-śluzówkowe (zapalenie czerwieni wargowej, zapalenie spojówek, krwawienia z nosa). Do często zgłaszanych przez pacjentów objawów ogólnych należą bóle kostno-stawowe i mięśniowe, rzadziej bóle głowy. Natomiast najczęstsze odchylenia laboratoryjne w trakcie leczenia obejmują zaburzenia gospodarki lipidowej i podwyższenie poziomu transaminaz wątrobowych. Z badań Zane i wsp. z 2006 roku wynika, iż częstość zaburzeń lipidowych u pacjentów leczonych izotretinoiną jest wyższa niż we wcześniejszych ocenach. Jednakże większość stwierdzanych zaburzeń dotyczących lipidów osoczkowych i transaminaz ma niewielkie nasilenie, przejściowy i odwracalny charakter. Wyjaśnienie znaczenia klinicznego stwierdzanych zmian wymaga prowadzenia dalszych badań.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 4, 257–265

słowa kluczowe: retinoidy, izotretinoina, trądzik zwyczajny, sebocyt, *Propionibacterium acnes*

Praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi w ramach działalności statutowej Nr 503-5064-1.

## RYS HISTORYCZNY

Retinoidy to grupa syntetycznych i naturalnych substancji posiadających aktywność witaminy A. Jednym z przedstawicieli tej grupy leków, skutecznym w leczeniu ciężkich postaci trądziku pospolitego, jest stosowana od około 30 lat izotretinoina. Historia wprowadzenia jej do leczenia dermatologicznego przedstawia się następująco:

- 1946 rok — Arens i van Dorp odkrywają kwas wit. A — tretinoinę,
- 1967 rok — Zile dokładnie charakteryzuje kwas wit. A,
- 1971 rok — Bollag odkrywa izotretinoinę i rozpoczynają się pierwsze badania kliniczne,
- 1977 rok — Strauss na Zjeździe Europejskiego Towarzystwa Dermatologicznego w Amsterdamie zwraca uwagę na wpływ izotretinoiny na gospodarkę lipidową skóry,
- 1979 rok — Strauss w *New England Journal of Medicine* publikuje artykuł o sku-

teczności izotretinoiny u chorych z ciężkimi postaciami trądziku.

Oficjalnie zostaje zatwierdzona do stosowania w leczeniu trądziku przez Amerykańską Agencję Rządową (FDA, *Food and Drug Administration*) w 1982 roku. Wprowadzenie jej stanowiło przełom w leczeniu ciężkich i bardzo ciężkich postaci trądziku [1].

## AKTYWNE METABOLITY I ICH METABOLIZM

Izotretinoina należy do I generacji retinoidów i jest syntetycznym steroizomerem kwasu *all-trans* witaminy A (tretinoiny). Jest ona w zasadzie prolekiem, a za działanie przeciwtrądzikowe i objawy uboczne odpowiedzialne są jej metabolity. Trzy (z pięciu biologicznie ważnych) głównych metabolitów to:

- tretinoina,
- 4-oxo-izotretinoina,
- 4-oxo-tretinoina.

Mają one porównywalny wpływ na:

- hamowanie proliferacji sebocytów,

- teratogenność,
- hiperwitaminozę A.

Od nich również zależy skuteczność, bezpieczeństwo i objawy uboczne. Mechanizm działania polega na aktywacji receptorów jądrowych RAR $\alpha$ , RAR $\beta$  i RAR $\gamma$  na sebo-cytach linii RZ 95. Tylko tretinoina i 4-oxo-tretinoina aktywują receptor RAR $\gamma$ , który jest głównie odpowiedzialny za efekty w trądziku. Największe znaczenie kliniczne ma 4-oxo-izotretinoina.

Lek wchłania się na poziomie dwunastnicy, metabolizowany jest w wątrobie, a wydalany z moczem i kałem, silnie (w ponad 99%) wiąże się z białkami osocza, a jego okres półtrwania w surowicy wynosi od 7 do 50 godzin. Całkowita biodostępność i objętość dystrybucji izotretinoiny nie zostały określone z uwagi na brak postaci doustnej leku, przeznaczonej do stosowania u ludzi. Izotretinoina nie kumuluje się w tkankach. Po zakończeniu leczenia może być wykrywalna w surowicy i w skórze pacjentów od 2 do 4 tygodni [2].

## MECHANIZM DZIAŁANIA

Izotretinoina wpływa na wszystkie mechanizmy odgrywające rolę w patogenezie trądziku. Powoduje zmniejszenie wydzielania łoju, normalizuje procesy keratynizacji ujść jednostek włosowo-łojowych, zapobiegając powstawaniu zaskórników i ogranicza możliwość rozwoju *Propionibacterium acnes* w gruczołach łojowych.

W dawkach 0,5–2,0 mg/kg zmniejsza wydzielanie łoju nawet do 90% już w pierwszym miesiącu leczenia. Supresja wydzielania łoju może utrzymywać się przez kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Izotretinoina powoduje involucję gruczołów łojowych, zmniejszając ich rozmiary nawet o 90%. Pośrednio zmniejsza liczbę powierzchniowych i przewodowych *P. acnes* w gruczołach łojowych poprzez redukcję substancji odżywczych niezbędnych do ich rozwoju i zmniejszenie przestrzeni gruczo-

łowych, w których rozwijają się bakterie. Lek redukuje także całkowitą liczbę szczepów *P. acnes* wykazujących antybiotykooporność. Działanie przeciwbakteryjne utrzymuje się jeszcze przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia.

Działanie przeciwzapalne leku związane jest z hamowaniem chemotaksji neutrofilów i monocytów, stymulacją limfocytów Th i fagocytozą *P. acnes* przez neutrofile [3–6].

Na poziomie komórkowym mechanizm działania izotretinoiny wciąż nie jest do końca poznany. W 2006 roku Nelson i wsp. udowodnili, iż izotretinoina, działając w mechanizmie RAR niezależnym, zatrzymuje cykl życiowy komórki w fazie G1/S i indukuje apoptozę w sebocytach typu SEB-1 przyczyniając się do zmniejszenia wydzielania łoju i do ustępowania objawów trądziku [7].

Rok wcześniej, w 2005 roku, opisano patogenną rolę indukowanych przez *P. acnes* metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej i receptorów Toll Like (TLRs) w fazie zapalnej trądziku [8, 9]. Okazało się, że *P. acnes in vitro* wzbudza ekspresję TLR 2 i TLR 4 na ludzkich keratynocytach, co prowadzi do nasilenia stanu zapalnego w trądziku oraz zwiększa ekspresję i sekrecję MMP-9 przez keratynocyty [8]. Wykazano bardzo wysoką ekspresję TLR-2 na makrofagach i komórkach dendrytycznych w naciekach zapalnych w *acne inversa* [10].

Papakonstantinou i wsp. udowodnili, iż doustna izotretinoina prowadzi do zahamowania wytwarzania MMP-9 i MMP-13 przez keratynocyty [11]. Ostatnie badania Jaliana i wsp. potwierdzają rolę indukowanych przez *P. acnes*: MMP-1 i MMP-9 oraz tkankowych inhibitorów metaloproteinaz (TIMP, *tissue inhibitor metalloproteinases*) w patogenezie trądziku. Autorzy zwracają również uwagę na modulujący wpływ retinoidów na MMP i TIMP, co skutkuje zahamowaniem degradacji macierzy i może przyczyniać się do poprawy zmian trądzikowych oraz zapobiega bliznowaceniu [12].



**Izotretinoina  
wpływa na wszystkie  
mechanizmy  
odgrywające rolę  
w patogenezie trądziku**

**”  
Alternatywę  
dla terapii ciągłej,  
w mniej nasilonych  
postaciach trądziku,  
może stanowić leczenie  
przerywanymi kursami  
izotretinoiny**

## WSKAZANIA

Początkowo izotretinoina stosowana była tylko w najcięższych postaciach trądziku, takich jak trądzik ropowiczy i trądzik skupiony. Obecnie wskazania do jej stosowania uległy znacznemu rozszerzeniu i obejmują:

- ciężkie i bardzo ciężkie postaci trądziku typu *acne phlegmonosa*, *acne conglobata*, *acne nodulo-cystica* i *acne inversa*;
- ciężkie i średnio nasilone postaci nieregagujące na 18-miesięczną terapię konwencjonalną lub cechujące się nawrotami po leczeniu konwencjonalnym;
- średnio nasilony trądzik grudkowo-krostkowy, w którym nie uzyskano poprawy przekraczającej 50% stanu wyjściowego po 2–3 cyklach konwencjonalnej antybiotykoterapii trwającej po 3 miesiące każda;
- postaci o średnim nasileniu zmian z tendencją do bliznowacenia;
- trądzik z towarzyszącym nasilonym łojotokiem;
- pacjenci z dysmorfofobią, zaburzeniami psychicznymi i skłonnościami samobójczymi, wynikającymi z choroby;
- trądzik piorunujący (*acne fulminans*) i piodermia twarzy (*pyoderma faciale*).

Należy zwrócić uwagę na to, iż w *acne fulminans* i *pyoderma faciale* może okazać się konieczne w pierwszym okresie leczenia dołączenie do izotretinoiny glikokortykosteroidów ogólnych [3, 13].

## DAWKOWANIE

Istnieją różne schematy dotyczące zarówno stosowanej dawki, jak i częstości podawania leku. Większość autorów uważa, iż dawki 0,5–1,0 mg/kg m.c./dobę stosowane przez okres 4–7 miesięcy są wystarczające. Udowodniono, że 0,1 mg/kg m.c./dobę jest zbyt małą dawką niewywołującą pożądanego efektu, natomiast dawka 2,0 mg/kg m.c./dobę powoduje bardzo szybką poprawę stanu skóry, jednak jest stosowana rzadko, z uwagi na duże nasilenie działań niepożądanych i złą tolerancję leku. Obecnie dawka poniżej 0,5 mg/kg m.c./dobę uznawana jest za subterapeutyczną.

Duże znaczenie ma również dawka sumaryczna leku, zastosowana podczas całej kuracji, bowiem od niej zależy końcowy efekt terapii, długość remisji lub ewentualny nawrót. Optymalną dawką łączną izotretinoiny, zapewniającą najlepsze długoterminowe efekty (ponad 60% całkowitych wieloletnich remisji), jest 120–150 mg/kg na całą kurację. Przekroczenie jej nie przynosi istotnych dodatkowych korzyści. Wymienioną dawkę kumulacyjną można uzyskać, stosując lek w dawce 1,0 mg/kg m.c./dobę przez 16 tygodni lub w dawce 0,5 mg/kg m.c./dobę przez okres odpowiednio dłuższy. Zaleca się kontynuację leczenia przez 2 miesiące od czasu ustąpienia objawów chorobowych [3, 13].

Alternatywę dla terapii ciągłej, w mniej nasilonych postaciach trądziku, może stanowić leczenie przerywanymi kursami izotretinoiny. Stosuje się 0,5–0,75 mg/kg m.c./dobę przez 7–10 dni w miesiącu przez 6 miesięcy lub w pierwszym miesiącu leczenia izotretinoina podawana jest codziennie, a przez następne 5 miesięcy — 7–10 dni w miesiącu. Terapie te są dobrze tolerowane i powodują mniej działań niepożądanych. Nie znalazły jednak szerokiego zastosowania wśród dermatologów [14, 15].

Przy stosowaniu właściwych kumulacyjnych dawek terapeutycznych u większości (ok. 60%) leczonych pacjentów obserwuje się trwałe remisje. Przy niepowodzeniu terapii, można ją powtórzyć (u ok. 16% leczonych), ale dopiero po 6 miesiącach. Pacjenci zadowoleni z efektów pierwszej terapii, wymagają wręcz od lekarza zastosowania tego samego leku.

## REMISJE I NAWROTY

U około 23% pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby, całkowicie skuteczna okazuje się terapia antybiotykiem. Zwykle nawroty nie przebiegają z takim nasileniem,

jak pierwotnie i obserwuje się je w większości przypadków (ok. 90%) w pierwszym roku od zakończenia leczenia.

Okolo 85% pacjentów leczonych po raz drugi wymaga terapii czteromiesięcznej, u pozostałych konieczne jest dłuższe leczenie: u 10% pacjentów — sześciomiesięczne, u 3% — nawet dziesięciomiesięczne. Po powtórnej kuracji liczba długotrwałych remisji wzrasta do ok. 90% i nie obserwuje się występowania oporności na leczenie ani nasilenia działań niepożądanych [3, 16].

Do czynników zwiększających ryzyko nawrotu należą:

- początek choroby w młodym wieku (przed okresem dojrzewania);
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku trądziku;
- długi czas trwania choroby przed rozpoczęciem leczenia;
- znaczny łojotok i duża liczba zmian zapalnych na koniec leczenia;
- lokalizacja zmian na tułowie;
- u kobiet po 25. roku życia współistnienie podwyższonego poziomu androgenów pochodzenia jajnikowego (np. w zespołe policystycznych jajników) lub nadnerczowego;
- stosowanie zbyt małych dawek leku: dawka dobową < 0,5 mg/kg/dobę lub dawka kumulacyjna < 120 mg/kg [3, 17].

## OBJAWY UBOCZNE

W trakcie leczenia izotretinoiną mogą wystąpić miejscowe działania niepożądane, odchylenia w badaniach laboratoryjnych i dolegliwości ze strony różnych narządów. Zazwyczaj mają one charakter przejściowy i ustępują po zmniejszeniu dawki lub zakończeniu kuracji [3, 18].

Należy zwrócić uwagę na możliwość zaostrenia się zmian trądzikowych w początkowym okresie leczenia izotretinoiną. Zaostrenie dotyczy około 6% pacjentów i występuje zazwyczaj w 1.–2. miesiącu leczenia. Nie świadczy ono jednak o braku reakcji na

lek, ale jest wynikiem nagłej zmiany środowiska w przewodach wyprowadzających gruczołów łojowych, co jest niekorzystne dla rozwoju *P. acnes*. Dochodzi do rozpadu bakterii i uwolnienia licznych mediatorów zapalnych, prowokujących nasilenie miejscowych zmian trądzikowych, co postrzegane jest jako zaostrenie choroby. W przypadku wystąpienia nasilonego zaostrenia, należy zmniejszyć dawkę leku i podać antybiotyk, ewentualnie rozważyć zastosowanie miejscowego glikokortykosteroidu na zmiany zapalne. W niektórych przypadkach konieczne może być ogólne podanie 0,5–1,0 mg/kg m.c./dobę prednizonu przez 2–3 tygodnie ze stopniową redukcją dawki lub domięśniowe jednorazowe podanie Diprophosu w dawce 0,007 g. Nigdy nie należy pochopnie rezygnować z rozpoczętego leczenia izotretinoiną, ponieważ pomimo wystąpienia zaostrenia, ostateczny wynik leczenia zwykle jest dobry. Jeżeli zdecydujemy się na odstawienie leku, powtórna terapia należy rozpocząć od dawek 0,1 mg/kg m.c./dobę, stopniowo zwiększanych do 0,5 mg/kg m.c./dobę [3, 19].

Do najczęściej występujących objawów ubocznych, których stopień nasilenia zależy od wielkości stosowanej dawki, należą objawy skórno-śluzówkowe, takie jak: suchość warg, zapalenie kącików ust, suchość błon śluzowych nosa, jamy ustnej, oczu, zapalenie brzegów powiek i spojówek, krwawienia z nosa, suchość skóry twarzy, grzbietów rąk, przedramion i ramion, aż do objawów zapalenia skóry (*Ro-dermatitis*).

Rzadko występującymi objawami miejscowymi są: ziarniniaki ropotwórcze (występują u pacjentów z ciężkim trądzikiem, głównie w obrębie zmian guzkowych na tułowie), ziarniniak naczyński (najczęściej okołopaznokciowy), zanokcica, wypadanie i przerzedzenie włosów, łamliwość paznokci. Opisywano również pojedyncze przypadki zapalenia przedsionka pochwy, sromu i cewki moczowej. Z uwagi na możliwość wy-



**Do najczęściej występujących objawów ubocznych, których stopień nasilenia zależy od wielkości stosowanej dawki, należą objawy skórno-śluzówkowe**





**Najpoważniejszym  
ryzykiem wiążącym się  
z leczeniem retinoidami  
jest teratogenność**

stąpienia nadwrażliwości na światło słoneczne (u 1% leczonych), zaleca się stosowanie kremów z filtrami przeciwsłonecznymi podczas zwiększonej ekspozycji na słońce. Niektórzy autorzy zakazują stosowania miejscowych zabiegów (tj. peelingi chemiczne, laseroterapia, depilacja woskiem) w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, aby zmniejszyć ryzyko bliznowacenia [3, 20, 21].

Najpoważniejszym ryzykiem wiążącym się z leczeniem retinoidami jest teratogenność. Stosowanie leku w ciąży może powodować wystąpienie wad rozwojowych płodu (najczęściej układu sercowo-naczyniowego, szkieletowego i nerwowego) — ryzyko wystąpienia wad rozwojowych wynosi aż 19%, porodów przedwczesnych i poronień samoistnych. Ostatnio opublikowane badanie obejmujące grupę pacjentek, które zaszły w ciążę podczas leczenia izotretinoiną, wykazało, że aż 84% pacjentek zdecydowało się zakończyć ciążę. Szacuje się, iż spośród ciąż, które nie zostały przerwane, 3–20% kończy się samoistnym poronieniem. Pozostałe ciążę kończą się urodzeniem dziecka. Szacuje się, że 48–82% dzieci jest zdrowych przy porodzie. Nie ma wystarczających danych oceniających dalszy rozwój psychofizyczny tych dzieci. Najczęstsze wady wrodzone występujące u 18–47% urodzonych dzieci to: zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (wodogłowie, mikrocefalia, wady rozwojowe mózdzku) i opóźnienie rozwoju umysłowego (u 30% dzieci), zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego (tetralogia Fallota, defekty przegrodowe, niedorozwój łuku aorty), układu kostnego, grasicy i przytarczyc. Malformacje twarzoczaszki obejmują defekty uszu, oczu (hiperteloryzm), nosa, podniebienia miękkiego. Należy pamiętać, że nie istnieje tzw. bezpieczna dawka retinoidów w okresie ciąży. W trakcie leczenia oraz przez miesiąc od jego zakończenia, bezwzględnie przeciwwskazane jest zajście w ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym, aktywne seksualnie, powinny przez cały ten

okres stosować co najmniej dwie powszechnie uznane formy antykoncepcji, np. tabletki antykoncepcyjne i prezerwatywę. Podkreśla się, iż tabletki zawierające niewielkie dawki progesteronu, tzw. *mini-pill*, mogą być nieskuteczne i należy unikać tej formy antykoncepcji w trakcie zażywania izotretinoiny. Leczenie antykoncepcyjne należy rozpoczynać na miesiąc przed podaniem leku, a przed włączeniem leczenia muszą być wykonane co najmniej dwa testy ciążowe. Testy należy wykonywać co miesiąc, aż do miesiąca po zakończeniu terapii. W przypadku zajścia w ciążę podczas kuracji retinoidami, wskazane jest usunięcie ciąży. Należy dopilnować procedury podpisania przez pacjentkę w wieku rozrodczym oświadczenia, że została poinformowana o działaniach niepożądanych i teratogenności leku oraz że przez cały okres leczenia i przynajmniej miesiąc od jego zakończenia nie zajdzie w ciążę i będzie stosować antykoncepcję [20, 22–24].

Do często zgłaszanych przez pacjentów objawów ogólnych należą bóle kostno-stawowe i mięśniowe (do 50% leczonych). Zwykle są niesymetryczne, dotyczą wielu stawów i grup mięśniowych. Dolegliwości bólowe lub sztywność dużych stawów zazwyczaj wiążą się z wysiłkiem fizycznym, są krótkotrwałe i ustępują po zastosowaniu leków przeciwzapalnych. Nie zaleca się jednak stosowania leku u osób w aktywnym okresie uprawiania sportu [3, 25].

Rzadziej spotykanym objawem (16% leczonych) są bóle głowy. Jeżeli jednocześnie występują upośledzenie koncentracji i zaburzenia widzenia (zamglony wzrok i niewyraźne widzenie), należy brać pod uwagę możliwość rozwoju łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego (tzw. rzekomy guz mózgu). Około 0,5% pacjentów z powodu tego powikłania wymaga przerwania leczenia. Objaw ten najczęściej stwierdzano podczas równoczesnego doustnego leczenia retinoidami i tetracykliną, stąd taka terapia łączona jest przeciwwskazana [3].

W trakcie leczenia retinoidami mogą również wystąpić tzw. rozsiane hiperostozy kostne (zespół DISH — *diffuse interstitial skeletal hyperostosis*). Do najczęstszych objawów zespołu należą zwapnienia więzadeł przednich odcinka szyjnego i lędźwiowego kręgosłupa, rzadziej występują zwapnienia guzowatości kości piszczelowej, ścięgna piętowego Achillesa i rozwój ostrogi piętowej. Dolegliwości takie spotykane są rzadko, głównie u starszych pacjentów, leczonych większymi dawkami leku, stosowanymi przez dłuższy okres [26, 27].

Przypadki występowania obniżonego nastroju, drażliwości, depresji, myśli samobójczych, jak i napadów panicznego lęku, obserwowano też w trakcie leczenia izotretinoiną. Jednakże ich związek przyczynowo-skutkowy z zażywaniem leku nie został potwierdzony. Nie wiadomo dokładnie, czy zachowania takie są wynikiem stosowania izotretinoiny, czy raczej ich podłoże stanowi sama choroba. Oprócz zmian fizycznych występujących w aktywnej fazie trądziku, dużą uwagę zwraca się obecnie na jego następstwa psychiczne. Pacjenci z aktywnym trądzikiem często mają niską i niewłaściwą samoocenę, są nieśmiali, zamknięci w sobie lub sfrustrowani i pełni złości. Opisywano także występowanie objawów dysmorfofobii — nieprawidłowego postrzegania własnego ciała. Wiadomo jednak, że ze znanych dotychczas leków tylko doustnie podana izotretinoina może skrócić naturalny przebieg choroby, zmniejszyć stopień nasilenia zmian, zapobiec bliznowaceniu i poprawić samopoczucie oraz stan psychiczny pacjenta [28–32].

Do rzadko występujących ogólnych objawów ubocznych po retinoidach należą: bóle brzucha, okresowe biegunki, zapalne choroby jelit, zaburzenia widzenia nocnego i zaburzenia widzenia barw, światłowstręt. Opisano sporadyczne występowanie zmian zapalnych naczyń: ziarniniaka Wegenera, leukocytoklastycznego zapalenia naczyń (*vasculitis leukocytoclastica*), zmian imitujących guzowe za-

palenie tętnic (*polyarteritis nodosa*) czy *pyodermia gangrenosum* [3, 33–37].

W trakcie leczenia izotretinoiną stwierdzano pojedyncze przypadki porażenia nerwu twarzowego i zaburzeń mowy (będących objawami niedokrwienia mózgu), które ustępowały po zaprzestaniu leczenia. Udokumentowano również pojedyncze przypadki zmian demielinizacyjnych mózdzku w badaniu rezonansem magnetycznym [38, 39].

W pojedynczych doniesieniach zwraca się uwagę na możliwość wystąpienia niedokrwistości z niedoboru witaminy B12 i kwasu foliowego u pacjentów leczonych doustnie izotretinoiną [40].

Do najczęściej stwierdzanych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych podczas leczenia izotretinoiną należą:

- zaburzenia funkcji wątroby (15–20% leczonych) — podwyższenie stężenia transaminaz (AspAT, AlAT), fosfatazy zasadowej i bilirubiny;
- zaburzenia gospodarki lipidowej — wzrost stężenia triglicerydów (25–44% leczonych), cholesterolu całkowitego i frakcji LDL (30% leczonych) z jednoczesnym obniżeniem frakcji HDL (20–25% leczonych);
- wzrost stężenia kwasu moczowego, wzrost OB, spadek liczby krwinek białych, rzadziej obniżenie stężenia erytrocytów i wzrost lub spadek liczby trombocytów.

Objawy te mają niewielkie nasilenie i zależą od wielkości zastosowanej dawki. Odstawienie leku lub zmniejszenie dawki zalecane jest tylko w przypadku trzykrotnego wzrostu badanych parametrów powyżej normy. W praktyce, nieprawidłowe wartości parametrów wątrobowych i lipidów rzadko są przyczyną redukcji dawki izotretinoiny lub przerwania leczenia. Zwykle odchylenia w badaniach laboratoryjnych wracają do normy po 2–4 tygodniach po zakończeniu leczenia. Badania (transaminazy, fosfataza zasadowa, bilirubina, lipidogram) należy wy-



**Pacjentów należy poinformować, że podczas leczenia nie powinni stosować preparatów zawierających witaminę A, tetracyklin**

konać przed rozpoczęciem leczenia, po miesiącu leczenia, a następnie co 3 miesiące monitorować poziomy wyżej wymienionych parametrów [3, 20, 41, 42].

Pacjenci z nadwagą, hiperlipidemią i osobniczym lub rodzinnym wywiadem dotyczącym występowania cukrzycy, choroby wieńcowej, chorób wątroby i zapalenia trzustki stanowią szczególną grupę ryzyka rozwoju działań niepożądanych i wymagają systematycznych kontroli badań laboratoryjnych i ostrożnego zwiększania dawek izotretinoiny [20].

Zastosowanie retinoidów doustnych u chorych ze współwystępującymi ogólnoustrojowymi zaburzeniami, takimi jak: padaczka, stwardnienie rozsiane (SM, *sclerosis multiplex*), cukrzyca insulinozależna (IDDM, *insulin-dependent diabetes mellitus*), choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie okrężnicy (CU, *colitis ulcerosa*) nie zwiększa ryzyka wystąpienia nasilonych objawów ubocznych. Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek i po przeszczepie nerek również mogą być leczeni retinoidami. Zaleca się rozpoczynanie terapii od niższej dawki dobowej, np. 10 mg, stop-

niowo zwiększanej do 1 mg/kg m.c./dobę lub do maksymalnej dawki tolerowanej przez pacjenta [20].

Pacjentów należy poinformować, że podczas leczenia nie powinni stosować preparatów zawierających witaminę A (ryzyko rozwoju hiperwitaminozy A), tetracyklin (ryzyko rozwoju łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego). Antybiotyki, tj. penicyliny, erytromycyna, klindamycyna oraz doustne leki antykoncepcyjne mogą być bezpiecznie stosowane w połączeniu z izotretinoiną [3, 20].

Pacjenci leczeni izotretinoiną nie mogą być dawcami krwi w trakcie leczenia oraz miesiąc od zakończenia terapii ze względu na możliwość jej przetoczenia kobiecie w wieku rozrodczym.

Terapia izotretinoiną, przy przestrzeganiu zasad podawania leku i odpowiednim monitorowaniu leczenia, uważana jest w chwili obecnej za najskuteczniejszą metodę leczenia średnich i ciężkich postaci trądziku. Odsetek długoterminowych wyleczeń po izotretinoinie wynosi około 70–89%, co stanowi najwyższy wskaźnik wśród wszystkich dostępnych metod leczenia [3].

## PIŚMIENNICTWO

1. Pawson B.A. History of retinoids. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1982; 6: 577–582.
2. Wiegand U.W., Chou R.C. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 39: 8–12.
3. Katsambas A., Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. *Clin. Dermatol.* 2004; 22 (5): 412–418.
4. Clarke S.B., Clarke S.B., Nelson A.M., George R.E., Thiboutot D.M. Pharmacologic modulation of sebaceous gland activity: mechanisms and clinical applications. *Dermatol. Clin.* 2007; 25 (2): 137–146.
5. Stewart M.E., Benoit A.M., Downing D.T., Strauss J.S. Suppression of sebum secretion with 13-cis retinoic acid: effect on individual skin surface lipids and implications for the anatomic origin. *J. Invest. Dermatol.* 1984; 82 (1): 74–78.
6. Zouboulis C.C. Isotretinoin revisited: pluripotent effects on human sebaceous gland cells. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126 (10): 2154–2156.
7. Nelson A.M., Gilliland K.L., Cong Z., Thiboutot D.M. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126 (10): 2178–2189.
8. Jugeau S., Tenaud I., Knol A.C. i wsp. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153 (6): 1105–1113.
9. McInturff J.E., Kim J. The role of toll-like receptors in the pathophysiology of acne. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2005; 24 (2): 73–78.
10. Hunger R.E., Surovy A.M., Hassan A.S., Braathen L.R., Yawalkar N. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158 (4): 691–697.
11. Papakonstantinou E., Aletras A.J., Glass E. i wsp. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125 (4): 673–684.



12. Jalian H.R., Liu P.T., Kanchanapoomi M. i wsp. All-trans retinoic acid shifts *Propionibacterium* acnes-induced matrix degradation expression profile toward matrix preservation in human monocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128 (12): 2777–2782.
13. Dréno B., Bettoli V., Ochsendorf F. i wsp. An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. *Eur. J. Dermatol.* 2006; 16 (5): 565–571.
14. Kaymak Y., Ilter N. The effectiveness of intermittent isotretinoin treatment in mild or moderate acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2006; 20 (10): 1256–1260.
15. Akman A., Durusoy C., Senturk M. i wsp. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch. Dermatol. Res.* 2007; 299 (10): 467–473.
16. Layton A.M., Cunliffe W.J. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 27: 2–7.
17. Quéreux G., Volteau C., N'Guyen J.M., Dréno B. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. *Dermatology.* 2006; 212 (2): 168–176.
18. Ghalamkarpour F., Nasiri S. Isotretinoin in treatment of acne: its efficacy, side effects, and recurrence rate of disease. *Arch. Iran. Med.* 2006; 9 (3): 228–230.
19. Lehucher Ceyrac D., Chaspoux C., Sulimovic L., Morel P., Lefrancq H. Aggravation of acne by isotretinoin. 6 cases, predictive factors. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1998; 125 (8): 496–499.
20. Brelsford M., Beute T.C. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2008; 27 (3): 197–206.
21. Exner J.H., Dahod S., Pochi P.E. Pyogenic granuloma-like acne lesions during isotretinoin therapy. *Arch. Dermatol.* 1983; 119 (10): 808–811.
22. Sladden M.J., Harman K.E. What is the chance of a normal pregnancy in a woman whose fetus has been exposed to isotretinoin? *Arch. Dermatol.* 2007; 143(9): 1187–1188.
23. Lammer E.J., Chen D.T., Hoar R.M. i wsp. Retinoic Acid Embryopathy. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313 (14): 837–841.
24. Bérard A., Azoulay L., Koren G. i wsp. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: A population-based perspective. *Br. J. Clin. Pharm.* 2007; 63 (2): 196–205.
25. Grunwald M.H., Amichai B. Nodulo-cystic eruption with musculoskeletal pain. *J. Fam. Pract.* 2007; 56 (3): 205–206.
26. Gerber L.H., Helfgott R.K., Gross E.G. i wsp. Vertebral abnormalities associated with synthetic retinoid use. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1984; 10: 817–823.
27. Kilcoyne R.F., Cope R., Cunningham W. i wsp. Minimal spinal hyperostosis with low-dose isotretinoin therapy. *Invest. Radiol.* 1986; 21 (1): 41–44.
28. Chia C.Y., Lane W., Chibnall J., Allen A., Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne. *Arch. Dermatol.* 2005; 141 (5): 557–560.
29. Cohen J., Adams S., Patten S. No association found between patients receiving isotretinoin for acne and the development of depression in a Canadian prospective cohort. *Can. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 14 (2): 27–33.
30. Marqueling A.L., Zane L.T. Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2007; 26 (4): 210–220.
31. Poblete A.C., Herskovic M.V., Eva C.P. Panic attacks in a patient treated with isotretinoin for acne: Report of one case. *Rev. Med. Chil.* 2006; 134 (12): 1565–1567.
32. Yazici K., Baz K., Yazici A.E. i wsp. Disease specific quality of life is associated with anxiety and depression in patients with acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2004; 18 (4): 435–439.
33. Fraunfelder F.T., Fraunfelder F.W., Edwards R. Ocular side effects possibly associated with isotretinoin usage. *Am. J. Ophthalmol.* 2001; 132 (3): 299–305.
34. Brodin M.B. Inflammatory bowel disease and isotretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986; 14: 843.
35. Epstein E.H. Jr, McNutt N.S., Beallo R. i wsp. Severe vasculitis during isotretinoin therapy. *Arch. Dermatol.* 1987; 123 (9): 1123–1125.
36. Greene J.P. An adolescent with abdominal pain taking isotretinoin for severe acne. *South Med. J.* 2006; 99 (9): 992–994.
37. Tinoco M.P., Tamler C., Maciel G. i wsp. Pyoderma gangrenosum following isotretinoin therapy for acne nodulocystic. *Int. J. Dermatol.* 2008; 47 (9): 953–956.
38. Laroche M.L., Macian-Montoro F., Merle L., Vallat J.M. Cerebral ischemia probably related to isotretinoin. *Ann. Pharmacother.* 2007; 41 (6): 1073–1076.
39. Yaman M., Albayram S., Altintas A. i wsp. A cerebellar demyelinating lesion following treatment of acne with isotretinoin. *Clin. Exp. Dermatol.* 2007; 33 (2): 118–121.
40. Jasim Z.F., McKenna K.E. Vitamin B<sub>12</sub> and folate deficiency anaemia associated with isotretinoin treatment for acne. *Clin. Exp. Dermatol.* 2006; 31 (4): 599.
41. Ertam I., Alper S., Unal I. Is it necessary to have routine blood tests in patients treated with isotretinoin? *J. Dermatol. Treat.* 2006; 17 (4): 214–216.
42. Zane L.T., Leyden W.A., Marqueling A.L., Manos M.M. A population — based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch. Dermatol.* 2006; 142 (8): 1016–1022.